

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КЕТОПРОФЕНА (КЕТОНАЛ) ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее эффективными симптоматическими лекарственными средствами для лечения ревматоидного артрита (1,2,3,4,5). Основным ограничением для применения большинства НПВП при РА и других заболеваниях является развитие побочных эффектов, наиболее часто со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (2,6,7). По современным представлениям большинство положительных (подавления воспаления, боли, лихорадки) эффектов НПВП связаны с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ-2), а отрицательных (побочных) реакций - с подавлением синтеза ЦОГ-1-изоферментов, регулирующих синтез соответственно "провоспалительных" и "цитопротективных" простагландинов (ПГ) (8,9). В целом симптомы со стороны ЖКТ (НПВП-гастропатия) развиваются у 5-50% пациентов, принимающих НПВП, а серьезные осложнения (желудочно-кишечные кровотечения и перфоративные язвы) - примерно у 13 из 1000 пациентов РА (6) и в определенной степени зависят от свойств самих НПВП. Полагают, что препараты более селективные в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 реже вызывают развитие НПВП-гастропатии (10). Однако, данные, касающиеся селективности НПВП *in vitro* и *in vivo* не всегда совпадают с результатами эпидемиологических исследований, касающихся распространенности тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов на фоне их применения (6).

К числу наиболее эффективных НПВП, несомненно, относится кетопрофен - (2-3-(бензол-фенил)-пропионовая кислота. Препарат синтезирован в 1967 году, в 1971 году был признан "молекулой года", а с 1973 года широко используется в клинической практике во всех странах мира (11,12,13), в том числе в России. Одной из наиболее известных форм кетопрофена, зарегистрированных в России, является Кетонал (ЛЕК, Словения).

В многочисленных клинических исследованиях было показано, что по противовоспалительной и жаропонижающей активности кетопрофен (200-300 мг/сут) не уступает, а по анальгетической - превосходит большинство стандартных НПВП (11,12,13). Препарат не является селективным (или специфическим) ингибитором ЦОГ-2 и поэтому не лишен побочных эффектов. Однако, некоторые фармакологические свойства кетонала, такие как быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава, длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, короткий период полужизни (до 2-х часов) и быстрая элиминация (13), снижают риск развития серьезных осложнений, в том числе у больных пожилого и старческого возраста (14,15,16). Именно хорошая переносимость позволила разрешить применение кетопрофена в низких дозах (до 75 мг/сут) в качестве безрецептурной лекарственной формы (17).

Целью данной работы явилось 3-х месячное исследование эффективности, переносимости и гастроэнтерологической токсичности (по данным эндоскопии) кетонала у больных РА.

### **Материал и методы**

Кетонал был назначен 24 пациентам (женщин) с достоверным диагнозом РА, по критериям Американской коллегии ревматологов (18), клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. Возраст больных колебался от до лет, а продолжительность болезни от до лет. Большинство больных были серопозитивны по ревматоидному фактору, имели умеренную активность и функциональную недостаточность РА и 2-3 рентгенологические стадии заболевания. У двух третей

наблюдались различные внесуставные (системные) проявления болезни. Базисная терапия включала метотрексат (у),

До начала исследования и через 3 месяца приема кетонала всем больному проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В ряде случаев при выявлении эрозивных или язвенных поражений желудка и/или двенадцатиперстной кишки до начала применения кетонала ЭГДС проводилась и в более ранние сроки.

Кетонал назначался больным в трех лекарственных формах: таблетки - кетонал-форте по 100 мг, кетонал-ретард по 150 мг и свечи, содержащие 100 мг препарата. Суточная доза препарата у 27 больных составила 300 мг, у 2 больных - 200 и 250 мг. Количество больных, получавших кетонал-форте и кетонал-ретард было одинаковым - по 11 больных. ? пациентам, у которых при эндоскопии было выявлено эрозии в верхних отделах ЖКТ, кетонала был назначен в свечах назначали при. Одна пациентка, имеющая язву антрального отдела желудка, получала кетонал-ретард 300 мг/сутки из-за непереносимости НПВП в свечах.

Результаты лечения кетоналом оценивались по динамике показателей суставного синдрома: счет боли (СБ), суставной индекс (СИ), индекс припухлости (ИП) по модифицированной методике Ritchie с пересчетом по коэффициентам Lansbury, суставной счет (СС), продолжительность утренней скованности (мин), функциональный индекс Lee и общей оценке эффективности лечения по мнению врача и больного по 4-бальной шкале.

Базисная терапия не менялась, а внутрисуставное введение глюкокортикоидов не проводилось в течении не менее 2-х месяцев до начала лечения кетоналом и всего времени проводимого исследования.

Статистический анализ включал оценку динамики количественных параметров суставного синдрома по методу сопряженных пар с применением критериев Стьюдента.

## **Результаты и обсуждение**

Из 24 пациентов, включенных в исследование, 5 больных прекратили прием препарата из-за развития побочных реакций в течении первых 3 недель лечения кетоналом. Через 3 месяца испытание закончили 19 (79%) из 24 пациентов. При индивидуальном анализе эффективности кетонала по мнению врача и пациента у 13 (76%) из 17 больных отмечен клинический эффект.

Динамика показателей суставного синдрома у этих 13 пациентов представлена в таблице 2. Отмечено статистически достоверное уменьшение всех проявлений суставного синдрома за исключением счета боли по Ritchie и продолжительности утренней скованности. 4 (17%) больных отметили, что кетонал по эффективности превосходит другие НПВП (диклофенак натрия, ибупрофен и мелоксикам (мовалис), а по мнению остальных - не уступает диклофенаку натрия. Эти данные подтверждают результаты других авторов (11), свидетельствующие о том, что по клинической эффективности кетонал не уступает, а в ряде случаев превосходит другие НПВП.

В ряде случаев изменение лекарственной формы кетонала приводило к нарастанию клинической эффективности препарата. Так, у 2-х больных замена кетонала-форте на кетонал-ретард, а у 1-го - свечей на кетонал - форте в эквивалентных суточных дозах, привела к заметному нарастанию эффекта.

Симптоматические побочные эффекты отмечены у 5 (21%) из 24 больных (таблица 3). Из 3 больных, у которых отмечались тошнота, гастралгии, изжога, чувство тяжести в эпигастральной области, двое получали кетонал-ретард (300 мг/сутки), одна - кетонал-форте (300 мг/сутки). У 1 больной через 3 дня от начала применения свечей (300 мг/сутки) возникли боль в прямой кишки. У одной больной, в течение 14 дней получавшей

комбинацию кетонала-ретард и форте в суточной дозе 250 мг, отмечено появление головных болей, сонливости, снижения аппетита, кровоточивости десен. В 4 случаях побочные эффекты были причиной отмены кетонала, а у одной была изменена лекарственная форма препарата (). Проведенный анализ показал, что у одной больной развитие побочных эффектов потенциально могло быть связано с сопутствующей базисной терапией метотрексатом (перорально). У другой пациентки отмечена субъективная непереносимость всех ранее назначаемых НПВП, включая, а еще у одной больной имело место амилоидное поражение слизистой ЖКТ.

При ЭГДС, проведенной до начала исследования только у 1 пациентки не было обнаружено признаков патологии ЖКТ, у 20 (83%) отмечены явления поверхностного гастрита и/или бульбита. Среди них у 8 (33%) больных были выявлены более серьезные повреждения слизистой ЖКТ, включая эрозии слизистой желудка (у 3 больных), язва желудка (у больных), язва двенадцатиперстной кишки (у больных), причем у 2х множественные.

У 3 больных через 3 месяца лечения была выявлена отрицательная динамика. У двух больных с явлениями гастрита и бульбита на начала лечения на фоне приема кетонала-ретард (300 мг/сут) или кетонала-форте (200 мг/сут) выявлены множественные эрозии слизистой желудка (1) и луковицы 12-перстной кишки (1). Еще у одной больной, получавшей кетонал-ретард (300 мг/сут) без признаков патологии до начала лечения кетоналом, выявлены эндоскопические признаки гастрита и бульбита и одна поверхностная эрозия антрального отдела желудка.

7 больным с эрозиями или язвами ЖКТ были назначены свечи кетонала (300 мг/сут), а одной пациентке из-за непереносимости свечевой формы НПВП в анамнезе был назначен кетонал-ретард (мг/сут). У всех больных с эрозивным гастритом и одиночной язвы через 1 месяц при контрольном эндоскопическом исследовании отмечено заживление эрозивных изменений слизистой и рубцевание язв. У пациента с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, через месяц на фоне приема свечей кетонала отмечено рубцевание язвы двенадцатиперстной кишки, а еще через 2 месяца - рубцевание язвы желудка. Трех больным с нормализацией эндоскопической картины слизистой желудка на фоне свечей кетонала, лечение было продолжено кетоналом. При этом отрицательной динамики при эндоскопическом исследовании через 2 месяца у двух пациентов не отмечено, однако у одного больной отмечен рецидив язвы и возникновение множественных эрозий слизистой желудка. Тем не менее следует подчеркнуть, что больная в течении длительного времени страдает постоянно рецидивирующей формой язвенной болезни с рецидивами НПВП-гастропатии на фоне приема других НПВП (диклофенак натрия, пироксикам, флугалин).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных РА кетонал проявляет выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность, сопоставимую с другими НПВП. (19,20). Интересно, что по данным J.Walker и соавт. (20) среди больных, страдающих РА и остеоартритом, число "ответчиков" на стандартную дозу кетопрофена выше, чем пероксикама. При этом у больных РА "отвечающих" на кетопрофен, до назначение препарата отмечено достоверное увеличение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО)-а, более низкая СОЭ и количество лимфоцитов в периферической крови, а также тенденция к увеличению концентрации растворимого антагониста интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, по сравнению с больными, не "отвечающими" на кетопрофен. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности прогнозирования эффективности НПВП, в том числе кетопрофена. Следует также подчеркнуть, что кетопрофен обладает некоторыми уникальными механизмами,

обеспечивающими его высокую противовоспалительную и анальгетическую активность, не связанную с подавлением синтеза ПГ в зоне воспаления. (11,21,22,23).

Кетонал имеет удовлетворительную переносимость. Субъективные гастроэнтерологические побочные эффекты, приведшие к отмене препарата, имели место только у 5 пациентов, главным образом при приеме кетонала-ретард. Это соответствует данным литературы о частоте диспепсии (5-20%) на фоне лечения другими НПВП (24), в том числе селективными и специфическими ингибиторами ЦОГ-2 (25). Частота развития эрозивного гастрита на фоне лечения кетоналом (20%) по данным эндоскопии не только не превышает встречаемость (10-25%) соответствующих проявлений на фоне лечения другими НПВП (26), сходные результаты, касающиеся о хорошей переносимости кетопрофена получены и другими авторами. Так, например по данным X. Le Loet и соавт. (15), которые оценивали безопасность кетопрофена (200 мг/сут в течении 1 мес) у 19800 больных остеоартритом или РА (большинство возрасте около 60 лет), отличная переносимость препарата была зарегистрирована в 60, 8% случаев, а плохая - только у 5,1% больных. В целом, побочные эффекты были зарегистрированы в 15,3% случаев, но прерывание лечение имело место только у 4,5% пациентов. Примечательно, что общая частота побочных эффектов у лиц пожилого возраста была такая же, как и у больных молодого возраста. В исследовании S. Arone (16), проведенном длительное (12 мес) исследование переносимости кетопрофена (200 мг/сут) у 465 больных РА и ОА в возрасте 62-95 лет. Частота гастроэнтерологических побочных эффектов составила 18%, у 4% пациентов зарегистрированы побочные эффекты со стороны ЦНС, у 2% - поражение кожи. Среди 13,3% больных, прервавших лечение, в 11,2% случаев это было связано с поражением ЖКТ. Не отмечено связи между развитием побочных эффектов возрастом и кумулятивной дозой. В исследовании M. Schattenkirchner (14), который суммировал результаты многоцентрового испытания кетопрофена у 823 больных (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет (средний возраст 72 года) в течении 12 мес. К концу исследования 63,3% больных продолжали принимать препарат. Какой-либо побочный эффект имел место у 38,2% больных, в большинстве случаев поражение ЖКТ (28,2%). Однако, тяжелое поражение ЖКТ имело место только у 1,7% больных. Все побочные эффекты обычно развились в течении первых 3 мес. Примечательно, что в целом частота тяжелого поражения ЖКТ (1,7%) была ниже, чем на фоне лечения другими НПВП (2-4%). Ни у кого из больных не зарегистрированы других тяжелых побочных эффекты, описанные на фоне лечения НПВП, таких как гепатит, поражение глаз, нарушение кроветворения, кожные реакции (синдром Лайела и синдром Стивенса-Джонсона) и смертельных исходов, связанных с лечением кетопрофеном. Приемлемая безопасность кетопрофена подтверждается данными Комитета по контролю за безопасностью препаратов в Великобритании (1986 г) и в США (1997 г). (таблица 1 и 2). Видно, что среди других НПВП, кетопрофен занимает третье место по общей безопасности и второе - по частоте смертельных побочных эффектов. Все эти данные в целом соответствуют результатам наших исследований, свидетельствующих об отсутствии развития тяжелых как гастроэнтерологических, так не гастроэнтерологических побочных эффектов на фоне лечения кетоналом.

Таким образом, полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что кетонал не уступает по эффективности и безопасности другим "традиционными" НПВП (диклофенак, ибупрофен), рекомендованным к применению для лечения РА. Это свидетельствуют о целесообразности его более широкого использования в клинической практике. Однако, поскольку на фоне лечения кетоналом, как и другими традиционными НПВП, могут развиваться гастроэнтерологические побочные реакции, больные, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии, нуждаются в тщательном наблюдении, в том числе и

проведении эндоскопического исследования.

Таблица 2. Динамика показателей суставного синдрома и СОЭ у больных, ответивших на лечение кетоналом. (пересчитать по Манну-Вилкоксоу-Уитни).

Реакция	п	Форма препарата	Сопутствующая терапия	Сопутствующие заболевания
Изжога, тошнота, гастралгии	3	Кетонал-ретард (300мг/с) -2; кетонал-форте (300 мг/с) - 1.	Метотрексат (перорально) 7,5 мг/нед.-1	Амилоидоз ЖКТ-1
Боль и раздражение в области прямой кишки	1	Свечи (300 мг/с).		
Головная боль, сонливость, потеря аппетита, кровоточивость десен	1	Кетонал-ретард (150мг/с) +кетонал-форте (100 мг/с)		

Таблица 3. Характер побочных реакций, возникших на фоне лечения кетоналом

Препарат	Тяжелое поражение ЖКТ	Обще число тяжелых побочных реакций	Частота смертельных случаев
Пироксикам	58,7	68,7	6,2
Дифлунисал	33,5	47,2	3,5
Напроксен	32,8	41,1	5,6
Флурбипрофен	24,7	35,8	3,3
Сулиндак	23,9	53,4	5,1
Диклофенак	20,9	39,4	3,1
Кетопрофен	33,2	38,6	1,6
Ибупрофен	6,6	13,2	0,7

Таблица 4. Частота осложнений на фоне лечения НПВП (27).

Препарат	Число больных в год	Абсолютное число осложнений	Частота
Диклофенак	1042	12	0,93 (0,43-1,51)
Ибупрофен	1999	19	0,94 (0,55-1,38)
Кетопрофен	506	7	0,96 (0,31-1,78)
Аспирин	6201	74	1,13 (0,88-1,43).
Напроксен	3364	38	1,20 (0,77-1,64)
Флурбипрофен	251	4	1,24 (0,16-3,18)
Пироксикам	1592	24	1,39 (0,85-2,01)
Индометацин	968	28	2,96 (1,97-4,31)